

Title	Daily oral verapamil before but not after rapid atrial excitation prevents electrical remodeling.
Sub Title	高頻度心房刺激開始前からのベラパミル投与は電気的リモデリングの進行を抑制できるが高頻度心房刺激開始後からのベラパミル投与では電気的リモデリングの進行を阻止できない
Author	栗田, 康生
Publisher	慶應医学会
Publication year	2004
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.81, No.4 (2004. 12) ,p.39-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	<a href="https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20041202-0039">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20041202-0039</a>

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

# Daily oral verapamil before but not after rapid atrial excitation prevents electrical remodeling.

(高頻度心房刺激開始前からのベラパミル投与は電気的リモデリングの進行を抑制できるが  
高頻度心房刺激開始後からのベラパミル投与では電気的リモデリングの進行を阻止できない)

栗田 康生

## 内容の要旨

### (緒言)

発作性の心房細動 (AF) が出現停止を繰り返すうちに、徐々にその持続時間が延長し、ついには慢性化していく様子がしばしば経験されるが、これは生じたAF自体がAFを誘発、持続させやすくするように心房筋に変化を与えるためと考えられている。その電気生理学的変化を電気的リモデリング (electrical remodeling) と呼ぶ。電気的リモデリングは心房有効不応期 (ERP) の短縮、ERPの刺激頻度依存特性の減弱、ERPの不均一性の増加、心房内伝導速度 (CV) の低下、興奮波長 (WL) の短縮、AF誘発性の増加などの総称である。近年その機序が明らかにされ、その主因が細胞内Ca<sup>2+</sup>過負荷にあると考えられるようになった。本研究ではL型Caチャンネル遮断薬により心房電気的リモデリングが長期抑制可能か否かを検討した。

### (方法)

すべての実験は本塾における動物実験ガイドラインに基づいて行った。右心耳心外膜側に高頻度刺激電極を縫着した雑種成犬24頭を対象に、L型Caチャンネル遮断薬 verapamil hydrochloride (ワソラン<sup>®</sup>以下 verapamil) を高頻度刺激開始7日前から投与するB (Before) 群8頭、高頻度刺激開始2日後より投与開始するA (After) 群8頭、verapamilを投与せず高頻度刺激のみ行うC (Control) 群8頭にわけ、高頻度刺激開始前、2日目、7日目、14日目にERP、ERPの刺激頻度依存特性、CV、WLを計測し比較検討した。またAF誘発性について比較検討した。

### (結果および考察)

無投薬であるC群で、高頻度刺激開始2日目よりERPの短縮、頻度依存特性の減弱、CVの低下、WLの短縮など、高頻度刺激に伴う電気的リモデリングの進行を認め、AF誘発性も経時的に増加した。

Verapamilを高頻度刺激開始2日後から投与したA群でもその変化は同様に認められた。

一方、verapamilを高頻度刺激開始7日前から投与したB群では14日間の高頻度刺激に伴うERPの短縮、CVの低下が抑制され、ERPの刺激頻度依存特性が保持された。B群でもAF誘発を完全には抑制できなかったものの、15秒以上持続するAFの誘発率はB群で低下し、誘発されたAFのFF間隔は長く、持続時間が有意に短縮した。L型Caチャンネル遮断薬が高頻度刺激開始前から投与されれば、14日間の高頻度刺激に伴う電気的リモデリングの進行が抑制される可能性がこの実験モデルから示唆された。

### (結論)

高頻度刺激開始前からの verapamil の投与が、14日間の高頻度刺激に伴って生じる電気的リモデリングの進行を抑制したが、高頻度刺激開始2日後からの投与ではその効果は認められなかった。L型Caチャンネル遮断薬を高頻度刺激開始前より投与し、細胞内Ca<sup>2+</sup>過負荷を予防することが心房電気的リモデリングの進行抑制に重要であると考えられた。

## 論文審査の要旨

心房細動 (AF) は発作性の時期を繰り返すうちに慢性化していく例が多い。これは生じたAF自体が心房筋に電気的あるいは構造的変化を与え、AFをさらに誘発、持続させやすい素地を形成するためと考えられている。その電気生理学的変化を電気的リモデリングと呼ぶ。電気的リモデリングは心房有効不応期 (ERP) の短縮、ERPの刺激頻度依存特性の減弱、心房内伝導速度 (CV) の低下、興奮波長 (WL) の短縮、AF誘発性の増加などの総称である。近年その主因が細胞内Ca<sup>2+</sup>過負荷にあると考えられるようになったことより、本研究ではL型Caチャンネル遮断薬が心房電気的リモデリングの長期抑制が可能か否かを検討することを目的とした。右心耳に高頻度刺激電極を縫着した雑種成犬24頭を対象に、L型Caチャンネル遮断薬 verapamil を高頻度刺激開始7日前から投与するB (Before) 群8頭、高頻度刺激開始2日後より投与開始するA (After) 群8頭、verapamilを投与せず高頻度刺激のみ行うC (Control) 群8頭にわけ、ERP、ERPの刺激頻度依存特性、CV、WL、AF誘発性の14日間の高頻度刺激に伴う経時的変化を比較検討した。無投薬であるC群で、ERPの短縮、頻度依存特性の減弱、CVの低下、WLの短縮、AF誘発性の経時的な増加など、高頻度刺激に伴う電気的リモデリングの進行を認めた。Verapamilを高頻度刺激開始2日後から投与したA群でもその変化は同様に認められた。一方、verapamilを高頻度刺激開始7日前から投与したB群では14日間の高頻度刺激に伴うERPの短縮、CVの低下が抑制され、ERPの刺激頻度依存特性が保持され、15秒以上持続するAFの誘発率が低下し、誘発されたAFの持続時間が有意に短縮した。L型Caチャンネル遮断薬を高頻度刺激開始前より投与し、細胞内Ca<sup>2+</sup>過負荷を予防すれば心房電気的リモデリングの進行抑制が可能である可能性が示唆された。

審査ではまず、電極縫着術より高頻度刺激開始までの日数に3群間で差があることが実験プロトコル上の問題との指摘があった。A群で高頻度刺激開始2日目より verapamil 内服が開始された理由が問われ、高頻度刺激開始2日目にはERPの短縮など電気的リモデリングが十分に生じているためと回答された。またB群で7日前から verapamil 内服が開始されている理由が問われ、前実験で2日前、5日前、7日間の3つのプロトコルが試され、最も血中濃度の安定していた7日前からの内服というプロトコルとなった旨回答があった。高頻度の持続刺激ではなく緩徐で間欠的な刺激で本研究を行った場合の結果がどう予想されるかの質問に対し、高頻度刺激でも本研究で持続的心房細動に至った成犬はなく、緩徐で間欠的な刺激ではコントロール群でも十分に電気的リモデリングを進行させることが困難ではないかと回答された。さらに実際に細胞内Ca<sup>2+</sup>過負荷がどのような変化をもたらしているかの質問がなされ、本研究では行っていないが他施設の研究でL型CaチャンネルのmRNAレベルでの変化、さらにNaチャンネル、一部のKチャンネルの変化なども生じていることが確認されていると回答された。臨床的に重要な左房側の検討がなされていないとの指摘があり、左房側に電極を縫着するには胸骨正中切開が必要となるが侵襲が大きく、本研究の目的である14日間の高頻度刺激を継続することが困難であり、長期生存が可能な右肋間開胸による右心耳電極縫着の方法が選択されたと回答された。

以上のように本研究は今後さらに検討すべき課題を残しているが、Caチャンネル遮断薬の内服開始時期の重要性を示した点で有意義であり、臨床的にも価値のある論文と評価された。

論文審査担当者 主査 内科学 小川 聡  
外科学 四津 良平 生理学 柚崎 通介  
薬理学 谷川原 祐介  
学力確認担当者: 北島 政樹、四津 良平  
審査委員長: 四津 良平

試問日: 平成16年 8月30日